

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2021-B-392 Cipaglucosidase alfa/ Miglustat**

Stand: Januar 2022

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Cipaglucoxidase alfa/ Miglustat

[zur Behandlung von Morbus Pompe]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Maßnahmen i.S. der Heilmittel-RL (z.B. Physiotherapie, Stimm-, Sprech- und Sprachtherapie, Ergotherapie)
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cipaglucosidase alfa / Miglustat	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: „in Kombination mit Miglustat, für die Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe (saure $\alpha$ -Glucosidase [GAA]-Mangel) in Kombination mit Cipaglucosidase alfa, für die Langzeit-behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe (saure $\alpha$ -Glucosidase [GAA]-Mangel)“
Alglucosidase alfa A16AB07 Myozyme®	Myozyme ist für die langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesichertem Morbus Pompe (Mangel an saurer $\alpha$ -Glucosidase) indiziert. Myozyme ist für erwachsene und pädiatrische Patienten jeden Alters indiziert. (Stand FI: Oktober 2020)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen (Stand: Januar 2022)

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2021-B-392 (Cipaglucoosidase Alfa (ATB200) / Miglustat (AT2221))**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 1. Dezember 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche .....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews .....	6
3.3 Leitlinien.....	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	15
Referenzen .....	18

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ERT	Enzyme replacement therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LOPD	Late-onset Pompe Disease
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Erwachsene mit Morbus Pompe

*Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Morbus Pompe* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.11.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 71 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt zwei Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Cochrane Reviews**

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.



## 3.2 Systematische Reviews

---

### **Dornelles AD et al., 2021 [1].**

A systematic review and meta-analysis of enzyme replacement therapy in late-onset pompe disease

#### **Fragestellung**

The present systematic review with meta-analysis was designed to evaluate the effects of alglucosidase alfa ERT in LOPD.

#### **Methodik**

##### Population:

- LOPD

##### Intervention:

- ERT with alglucosidase alfa

##### Komparator:

- Not defined

##### Endpunkte:

- Quality of life,
- functional capacity (6-min walking test (6MWT), forced vital capacity (FVC), and Walton and Gardner-Medwin Scale (WGMS score),
- survival,
- time on ventilation (TOV) in hours/day,
- muscle strength,
- sleep quality,
- swallowing, and
- safety.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (via PubMed), Embase, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases were searched for studies published before 30 May 2021.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Bias tool (RoB) 2.0 für RCTs and Risk of Bias In Non-randomized Studies of Interventions tool (ROBINS-I) for non-randomized studies of interventions
- Certainty of evidence of outcomes was evaluated according to GRADE criteria

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ultimately, 22 studies were identified for LOPD, including one RCT.



### Charakteristika der Population:

Author	Patients (n/Male)	Design	Age at Onset of ERT— $\mu$ (sd) (Range)	Follow-Up Duration	Control	Patients on Ventilation (n)
Angelini et al. (2009) [37]	11/3	Cohort	31.1 (8)	* N/A	-	1/11
Angelini et al. (2012) [31]	68/33	Cohort	43 (15.4) (7 to 72)	36 months	-	27/68
Bembi et al. (2010) [42]	24/14	NRSI	Young: 12 (3.3) Adults: 47.6 (10.7)	36 months	-	9/24
de Vries et al. (2012) [33]	49/21	Cohort	52.1 (median) (26.2 to 76.3)	23 months	-	13/49
de Vries et al. (2017) [45]	73/37	NRSI	52 (26 to 74)	36 months	-	22/73
Forsha et al. (2011) [44]	87/44	Post-hoc analysis of RCT	44 (39 to 52)	19.5 months	Placebo	N/A
Furusawa et al. (2011) [32]	5/2	Case series	47 (13.6) (32 to 66)	24 months	-	5/5
Gungor et al. (2016) [47]	174/81	Cohort	50 (median) (24 to 76)	*120 months	-	84/174
Kuperus et al. (2017) [39]	88/45	Cohort	52 (median) (24 to 76)	73.2 months (median)	-	21/88
Montagnese et al. (2015) [27]	14/N/A	Cohort	53.2 (11.1) (36 to 72)	31 months (mean)	-	N/A
Orlikowski et al. (2011) [43]	5/2	NRSI	47.8 (14.4) (28 to 62)	12 months	-	5/5
Papadimas et al. (2011) [46]	5/1	Cohort	46.8 (14.4) (40 to 73)	12 months	-	N/A
Ravaglia et al. (2010) [35]	11/6	NRSI	54.2 (11.2)	at least 24 months	-	N/A
Ravaglia et al. (2012) [41]	16/7	NRSI	54.5 (15.1)	at least 24 months	-	N/A
Regnery et al. (2012) [30]	38/18	NRSI	53.1 (27 to 73)	36 months	-	13/38
Strothotte et al. (2010) [13]	44/24	NRSI	48.9 (12.9) (21 to 69)	12 months	-	16/44
van Capelle et al. (2010) [34]	5/3	Phase II open study, followed by an extension period	11.1 (3.7) (5.9 to 15.2)	36 months	-	1/5
van der Ploeg et al. (2010) [36]	90/45	RCT (LOTS)	45.3 (12.4) (15.9 to 70)	19.5 months	Placebo	ERT = 20/60 Placebo = 11/30
van der Ploeg et al. (2012) [29]	60/34	Open study (LOTS extension)	45.3 (12.4) (15.9 to 79)	26 months	-	20/60
van der Ploeg et al. (2016) [28]	16/7	NRSI	51.6 (13.7) (24.5 to 70.7)	6 months	-	0/16
Vianello et al. (2013) [40]	Group A: 8/5 Group B: 6/1	Cohort with historical control	Group A: 51.5 (12.2) (29 to 65) Group B: 43.8 (15.8) (18 to 59)	Group A = 35.8 months (mean)	Group B (Historical control without ERT) = 52.6 months (mean)	Group A=8/8 Group B=6/6
Witkowski et al. (2018) [38]	5/2	Case series	35.8 (26 to 41)	72 months	-	N/A
TOTAL	896/388	-	42.8 (7 to 72.3)	32.5 months	-	265

NRSI = non-randomized study of interventions. N/A = not available. LOTS = late-onset treatment study. All studies used alglucosidase alfa IV 20 mg/kg/biweekly, except those marked with \*, in which dosage was not specified.

### Qualität der Studien:

- The RCT included had some concerning issues, such as an imbalance in age at baseline and possible conflict of interest of the investigators. Most included articles showed a moderate to severe risk of bias, independently of the study design; only one showed a critical risk of bias.

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Angelini (2009)	+	+	+	+	+	-	+	-
Angelini (2012)	X	X	-	+	-	-	+	X
Bembi (2010)	-	+	+	+	+	-	+	-
de Vries (2012)	-	+	+	+	+	-	+	-
de Vries (2016)	-	+	+	+	+	-	+	-
Furusawa (2011)	X	+	+	+	+	-	+	X
Gungor (2016)	X	+	+	+	+	-	+	X
Kuperus (2017)	X	+	+	+	+	X	X	X
Montagnese (2015)	X	+	+	+	+	-	+	X
Orlikowski (2011)	X	+	+	+	+	-	+	X
Papadimas (2011)	!	+	+	+	+	-	-	!
Ravaglia (2010)	-	+	+	+	+	-	+	-
Ravaglia (2012)	X	X	+	+	+	-	+	X
Regnery (2012)	-	+	+	+	+	-	+	-
Strothotte (2010)	X	+	+	+	+	-	+	X
Van Capelle (2010)	X	+	+	+	+	-	+	X
Van der Ploeg (2012)	-	+	+	+	+	-	+	-
Van der Ploeg (2016)	-	+	+	+	+	-	+	-
Vianelo (2013)	-	+	+	+	+	-	+	-
Witkowski (2018)	X	+	+	+	+	-	+	X

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgment:  
! Critical  
X Serious  
- Moderate  
+ Low

Figure 8. Risk of bias of included studies evaluated through the ROBINS-I tool.

## Studienergebnisse:

### Forced Vital Capacity

Based on data from 15 studies (participants = 348; mean follow-up = 36.8 mo), there was no evidence of improvement in FVC during the performance of spirometry in the sitting, supine, or orthostatic positions (within-group mean change: 0.41% (95% CI: -0.3 to 1.12%) (very low certainty of evidence).

### Six-Minute Walking Test

Performance on the 6MWT was evaluated in 14 studies before and after ERT (participants = 348; mean follow-up = 36.8 mo). There was evidence of clinically significant improvement after treatment (within-group mean change: 35.7 m (95% CI: 7.78 to 63.75) (very low certainty of evidence).

### Walton and Gardner-Medwin Scale (WGMS)

Six studies evaluated WGMS scores. The data suggest that ERT had no effect on the WGMS score in any of the included studies (very low certainty of evidence).

### Upper-Limb Strength

Nine studies evaluated strength in the upper limbs, but did so very heterogeneously. Thereby, muscle strength was evaluated through a meta-analysis in relation to two variables: handheld dynamometry and the Quick Motor Function Test. Handheld dynamometry was evaluated in 2 of 9 studies, without significant differences (mean change 244.05 (95% CI -151.18, 639.27)) (very low certainty of evidence); the Quick Motor Function Test was evaluated in 3 of 9 studies, without a significant difference (mean change 7.85 (95% CI -2.48, 18.18)) (very low certainty of evidence).

#### Quality of Life

Six studies evaluated this outcome; there were no differences in overall QOL (mean change 7.05 (95% CI -7.30, 21.41)) or in the mental component of the SF-36 (mean change 5.37 (95% CI -4.04, 14.78)), with considerable heterogeneity. However, there was a difference in the physical component (mean change 1.96 (95% CI 0.33, 3.59)), with substantial heterogeneity (very low certainty of evidence).

#### Time on ventilation

Six studies evaluated this outcome in LOPD; there was weak evidence indicating that ERT, on average, is associated with a positive effect on TOV, despite substantial heterogeneity between studies (mean change -2.64 h (95% CI -5.28, 0.00)) (low certainty of evidence).

#### Adverse events

Several studies have assessed the safety profile of ERT concerning the presence of adverse events (AEs) and infusion-associated reactions (IARs). The reported AEs are tachycardia, desaturation, malaise, chills, facial erythema, erythema at the enzyme infusion site, urticarial reactions, hyperhidrosis, chest discomfort, vomiting, systemic arterial hypertension, flu-like symptoms, pruritus, bronchospasm, and hyperthermia (very low certainty of evidence).

In the LOTS RCT, the ERT group and the placebo group had similar frequencies of severe AEs, treatment-related events, and infusion reactions. The treatment group had a higher frequency of mild to moderate AEs, which did not prevent the continuation of treatment. Urticariiform reactions, hyperhidrosis, chest discomfort, flushing, vomiting, and increased blood pressure occurred in up to 8 % of patients treated with alglucosidase alfa, and were not reported in the placebo group. These findings were corroborated by an extension study with the same population (LOTS Extension). In addition, Forsha et al., using data obtained in the LOTS study, evaluated only the safety of ERT regarding cardiovascular events that occurred after the initiation of alglucosidase alfa, and found no significant difference between the treatment and placebo groups in change in ejection fraction ( $p = 0.8$ ), PR interval ( $p = 0.71$ ), ventricular mass ( $p = 0.71$ ), or QRS duration ( $p = 0.67$ ).

#### Mortality

Data on mortality were described in nine studies; however, only five described the occurrence of the event. The incidence rate of death (events per person-year) across all included studies was 4.4 events per 1000 person-years (95% CI 1.5 to 12.8).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, alglucosidase alfa effectively increases the distance achieved in 6MWT, improves the physical component of QOL, and may decrease TOV in treated patients.

Stabilization of functional capacity, measured through FVC, was not confirmed. The treatment is safe in the studied population, with generally mild adverse events. Further studies could evaluate the impact of the duration of follow-up in the included studies, taking into consideration that the efficacy of ERT may present some secondary decline after 3 to 5 years of treatment. Moreover, the age at ERT initiation is an important aspect that should be addressed in future reviews.

### 3.3 Leitlinien

---

#### Van der Ploeg AT et al., 2017 [2].

European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

Pompe disease is a rare inheritable muscle disorder for which enzyme replacement therapy (ERT) has been available since 2006. Uniform criteria for starting and stopping ERT in adult patients were developed and reported here.

#### **Methodik**

*Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt*

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unter Berücksichtigung von Betroffenen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche und Auswahl der Evidenz beschrieben; keine systematische Bewertung der Evidenz ersichtlich;
- Konsensusprozesse beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft nicht zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, Medline (Ovid), Web-of-Science, PubMed, Cochrane Central and Google Scholar were searched to identify relevant studies published up to 28 April 2016

#### LoE / GoR

- Nicht angegeben

#### **Empfehlungen**

Based on the available evidence, clinical experience and discussion, consensus was reached regarding when to start and stop treatment. Treatment should be started in patients who meet all of the following criteria:

1) The patient should have a confirmed diagnosis of Pompe disease, as established by enzyme activity testing in leukocytes, fibroblasts or skeletal muscle and/or demonstration of pathogenic mutations in both alleles of the GAA gene.

Note. A positive dried-blood-spot screening test should always be followed by one of these tests for confirmation of the diagnosis.

2) The patient should be symptomatic, i.e. should have skeletal muscle weakness or respiratory muscle involvement as observed using clinical assessments (see [25]).

3) The patient should commit to regular treatment (every other week) and regular monitoring (at least once per year) to evaluate his/her response to treatment.

4) The clinician should commit to regular treatment and monitoring.

- 5) The patient should have residual skeletal and respiratory muscle function, which is considered functionally relevant and clinically important for the patient to maintain or improve.
- 6) The patient should not have another life-threatening illness that is in an advanced stage, where treatment to sustain life is inappropriate.

Stopping treatment should be considered for any one of the following reasons:

- 1) The patient suffers from severe infusion-associated reactions that cannot be managed properly.
- 2) High antibody titers are detected that significantly counteract the effect of ERT.
- 3) The patient wishes to stop ERT.
- 4) The patient does not comply with regular infusions or yearly clinical assessments.
- 5) The patient has another life-threatening illness that is in an advanced stage, where treatment to sustain life is inappropriate.
- 6) There is no indication that skeletal muscle function and/or respiratory function have stabilized or improved in the first 2 years after start of treatment, as assessed using clinical assessments (see [25]).

N.B. If after stopping treatment the disease deteriorates faster than during treatment, restarting ERT can be considered. Continuation of ERT can be considered during pregnancy and lactation.

#### Pre-symptomatic patients

All published studies assessing the effects of ERT focused on patients with a confirmed diagnosis who were symptomatic, i.e. had a minimum level of skeletal and/or respiratory involvement. One study included one pre-symptomatic patient, but individual data were not presented [35]. Follow-up of seven presymptomatic patients in France showed that Pompe disease can remain clinically silent for years [36,37].

Hence, there is currently insufficient evidence to support starting ERT in pre-symptomatic patients. We recommend that these patients are monitored every 6 months in the first year and once per year thereafter in an attempt to identify disease progression early and to start ERT in a timely fashion. Treatment should not be started in the absence of both skeletal muscle weakness (assessed by muscle strength tests or impairments in daily living) and respiratory involvement (FVC < 80%). This recommendation to monitor pre-symptomatic patients includes patients who experience fatigue or myalgia, have elevated creatine kinase levels or show minimal pathological findings on magnetic resonance imaging or muscle biopsy in the absence of skeletal muscle weakness and/or respiratory involvement. Further studies are needed to determine whether starting treatment based on these non-specific signs and symptoms is beneficial.

Monitoring should consist of at least a minimal set of clinical assessments, including manual muscle testing using the Medical Research Council grading scale, 6-MWT, timed tests (10-m walk, climb four steps, stand up from supine and stand from chair), FVC in a sitting and supine position, maximal inspiratory/expiratory pressure and ventilation use. More information on the selection of these assessments is presented in a workshop report [25].

#### Severely affected patients

Although some studies suggest that ERT is more beneficial if started early in the course of disease [8,10,13,15], there were also a number of studies assessing the effects of ERT specifically in more severely affected patients. Eleven studies (36 patients) focused on patients who were invasively ventilated, required ventilation during part of the day or had an FVC in a supine position below 30%, and/or were fully wheelchair dependent or able to walk <40 m [28,30,38–46]. These studies indicate that respiratory function and muscle strength can also improve/stabilize in these patients. One patient who was described as being in a terminal stage of the disease when starting treatment died, as did one patient who was ventilated and confined to bed, had a history of frequent pneumothorax, and was severely emaciated [40,43].

Also for patients who are wheelchair bound and/or ventilator dependent, it remains very important to retain their present level of independence and ability to perform activities of daily life. Given that there is some evidence that more severely affected patients also benefit from ERT, it was agreed that ERT can be

started in these patients. However, the consensus was that, in principle, ERT should not be started in patients who have another significant life-threatening illness in an advanced stage or who have virtually no remaining skeletal or respiratory muscle function.

#### Initial treatment period needed to evaluate effects of enzyme replacement therapy

The group recommended the use of an initial treatment period of 2 years, after which the effect of treatment will be evaluated. Based on the studies reviewed, an effect of ERT should be observed within this period. To allow such evaluation to take place, start criteria should include the commitment of the patient and physician to regular monitoring. The patient should be evaluated using at least the minimal set of clinical assessments mentioned above [25].

An improvement or stabilization in motor and/or respiratory function (assessed using the minimal set of assessments described above) suggests that the treatment is having an effect and should be continued. Usually the patient is only followed from the start of treatment. If assessments are also available for the period prior to starting treatment, then a slowing of a patient's disease progression can also be interpreted as an improvement and suggestive of a positive treatment effect.

If the patient shows a substantial deterioration in both motor and respiratory functions, stopping treatment should be discussed. If the patient has only been monitored from start of treatment, there is no proper way to distinguish whether this observed deterioration means that ERT is not effective or whether ERT effectively reduces the speed of deterioration. Therefore, it was agreed that restarting treatment could be considered if disease progression appears to be enhanced after ERT has been stopped.

#### Effect of antibodies

Antibody formation against ERT may counteract the effect of treatment in adult patients, as it has been shown to do in infants with Pompe disease [47,48]. Two studies in children and adults with Pompe disease show that only a small proportion of these patients develop high antibody titers against ERT [49,50]. In some of these cases, the effect of ERT was counteracted, but in several this was not the case. In the rare cases where high antibody titers do interfere with the effect of ERT in adult patients, stopping treatment should be considered.

#### No evidence to stop enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation

Four case reports have been published on patients who used ERT during pregnancy and/or lactation, including a total of four individual patients [51–54]. One patient had a spontaneous miscarriage at week 14, without further information on the cause. The remaining three patients showed deterioration in mobility and respiratory function during the pregnancy, which was shown to improve or resolve in the two patients who were followed for 6–12 months after delivery. Three babies were delivered by Caesarean section, without complications. Two were followed for 6–12 months after delivery and developed normally. Alglucosidase alfa levels were shown to be elevated in breast milk until 24 h after infusion [52]. Although there is currently no evidence that ERT affects the unborn fetus, the decision to continue or discontinue ERT should be left to the discretion of the treating physician and patient. For safety we recommend that breastfeeding is avoided in the first 24 h after infusion.

#### Referenzen

8. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol* 2012; 259: 952–958.
10. de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC, et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 73.
13. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol* 2010; 257: 91–97.
15. Van Der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *New Engl J Med* 2010; 362: 1396–1406.
25. Schoser B, Laforet P, Kruijshaar ME, et al. 208th ENMC International Workshop: Formation of a European Network to develop a European data sharing model and treatment guidelines for Pompe disease Naarden, The Netherlands, 26-28 September 2014. *Neuromuscul Disord* 2015; 25: 674–678.
28. Vianello A, Semplicini C, Paladini L, et al. Enzyme replacement therapy improves respiratory outcomes in patients with late-onset type II glycogenosis and high ventilator dependency. *Lung* 2013; 191: 537–544.
30. Orlikowski D, Pellegrini N, Prigent H, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscular Disord* 2011; 21: 477–482.
36. Echaniz-Laguna A, Carlier RY, Laloui K, et al. Should patients with asymptomatic pompe disease be treated? A nationwide study in France. *Muscle Nerve* 2015; 51: 884–889.
37. Laloui K, Wary C, Carlier RY, Hogrel JY, Caillaud C, Laforet P. Making diagnosis of Pompe disease at a presymptomatic stage: to treat or not to treat? *Neurology* 2011; 77: 594–595.



38. Case LE, Koeberl DD, Young SP, et al. Improvement with ongoing enzyme replacement therapy in advanced late-onset pompe disease: a case study. *Mol Genet Metab* 2008; 95: 233–235.
39. Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, et al. Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: A 2-year follow-up study. *J Inher Metab Dis* 2012; 35: 301–310.
40. Kobayashi H, Shimada Y, Ikegami M, et al. Prognostic factors for the late onset Pompe disease with enzyme replacement therapy: From our experience of 4 cases including an autopsy case. *Mol Genet Metab* 2010; 100: 14–19.
41. Korpela MP, Paetau A, L ofberg MI, Timonen MH, Lamminen AE, Kiuru-Enari SMK. A novel mutation of the GAA gene in a finnish late-onset Pompe disease patient: Clinical phenotype and follow-up with enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve* 2009; 40: 143–148.
42. Ravaglia S, Danesino C, Pichiecchio A, et al. Enzyme replacement therapy in severe adult-onset glycogen storage disease type II. *Adv Ther* 2008; 25: 820–829.
43. Rossi M, Parenti G, Della Casa R, et al. Long-term enzyme replacement therapy for pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase derived from Chinese hamster ovary cells. *J Child Neurol*, 2007; 22: 565–573.
44. Sayeed N, Sharma P, Abdelhalim M, Mukherjee R. Effect of enzyme replacement therapy (ERT) added to Home Mechanical Ventilation (HMV) in Adult Pompe disease. *Respirol Case Rep* 2015; 3: 159–161.
45. Sugai F, Kokunai Y, Yamamoto Y, et al. Use of the muscle volume analyzer to evaluate enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. *J Neurol* 2010; 257: 461–463.
46. van Capelle CI, Winkel LPF, Hagemans MLC, et al. Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromuscular Disord* 2008; 18: 447–452.
47. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 26–33.
48. van Gelder CM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Plug I, van der Ploeg AT, Reuser AJ. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J Inher Metab Dis* 2015; 38: 305–314.
49. de Vries JM, Kuperus E, Hoogeveen-Westerveld M, et al. Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med* 2017; 19: 90–97.
50. Patel TT, Banugaria SG, Case LE, Wenninger S, Schoser B, Kishnani PS. The impact of antibodies in lateonset Pompe disease: A case series and literature review. *Mol Genet Metab* 2012; 106: 301–309.
51. Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, et al. Pompe disease: Literature review and case series. *Neurol Clin* 2014; 32: 751–776.
52. de Vries JM, Brugma JDC,  ozkan L, et al. First experience with enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation in Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 552–555.
53. Dons-Sinke IJ, Dirckx M, Scoones GP. Anaesthetic management of two patients with pompe disease for caesarean section. *Case Rep Anesthesiol* 2014; 2014: 650310.
54. Zagnoli F, Leblanc A, Blanchard C. Pregnancy during enzyme replacement therapy for late-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscular Disord* 2013; 23: 180–181.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2021) am 22.11.2021

#	Suchfrage
1	[mh ^"Glycogen Storage Disease"]
2	[mh ^"Lysosomal Storage Diseases"]
3	[mh ^"Lysosomal Storage Diseases, Nervous System"]
4	[mh "Glycogen Storage Disease Type II"]
5	(Glycogen AND storage AND (disease* OR disorder*)):ti,ab,kw
6	((Maltase OR Glucosidase*) AND Deficienc*):ti,ab,kw
7	Glycogenosis:ti,ab,kw
8	(Pomp* NEXT diseas*):ti,ab,kw
9	((GAA NEXT Deficiency*) OR "GSD II" OR GSDII OR "GSD 2" OR GSD2):ti,ab,kw
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#10 with Cochrane Library publication date from Nov 2016 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 22.11.2021

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	Lysosomal Storage Diseases [mh:noexp]
2	Lysosomal Storage Diseases, Nervous System [mh:noexp]
3	Glycogen Storage Disease [mh:noexp]
4	"Glycogen Storage Disease Type II" [mh]
5	Glycogen[tiab] AND storage[tiab] AND (disease*[tiab] OR disorder[tiab])
6	((Maltase[tiab] OR Glucosidase*[tiab]) AND Deficienc*[tiab])
7	Glycogenosis[tiab]
8	GAA Deficienc* [tiab] OR "GSD II"[tiab] OR GSDII[tiab] OR "GSD 2" [tiab] OR GSD2[tiab]
9	Pompe diseas*[tiab] OR Pompes Diseas*[tiab] OR Pompe's Diseas*[tiab]
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella

#	Suchfrage
	review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
12	(#11) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.11.2021

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	Lysosomal Storage Diseases[mh:noexp]
2	Lysosomal Storage Diseases, Nervous System[mh:noexp]
3	Glycogen Storage Disease [mh:noexp]
4	"Glycogen Storage Disease Type II" [mh]
5	Glycogen[tiab] AND storage[tiab] AND (disease*[tiab] OR disorder[tiab])

#	Suchfrage
6	((Maltase[tiab] OR Glucosidase*[tiab]) AND Deficienc*[tiab])
7	Glycogenosis[tiab]
8	GAA Deficienc* [tiab] OR "GSD II" [tiab] OR GSDII[tiab] OR "GSD 2" [tiab] OR GSD2[tiab]
9	Pompe diseas*[tiab] OR Pompes Diseas*[tiab] OR Pompe's Diseas*[tiab]
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
12	(#11) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 22.11.2021**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Dornelles AD, Junges APP, Pereira TV, Krug BC, Gonçalves CBT, Llerena JC, Jr., et al.** A systematic review and meta-analysis of enzyme replacement therapy in late-onset pompe disease. *J Clin Med* 2021;10(21).
  2. **Van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann RH, et al.** European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol* 2017;24(6):768-e731.
- 

- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-392**

**Kontaktdaten**

*Name alle beteiligten Fachgesellschaften:*

*Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)*

Stand: 06.12.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe (saure  $\alpha$ -Glucosidase [GAA]-Mangel)

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Der M. Pompe ist eine metabolische Systemerkrankung bedingt durch einen genetisch bedingten Enzymdefekt mit im Vordergrund stehender Beteiligung der Muskulatur. In Abhängigkeit der Restaktivität des GAA-Enzymes werden Patienten mit infantilem Beginn (IOPD) und späterem Symptombeginn (LOPD) unterschieden. Bei ersterem kommt es zusätzlich zur progredienten Schädigung der Skelettmuskulatur, zu einer Kardiomyopathie mit unbehandelt entsprechend frühem Tod im Kindesalter. Das Manifestationsalter von LOPD-Patienten ist hochvariabel und liegt zwischen Kindes- und späterem Erwachsenenalter. Eine Besonderheit der Pompe-Erkrankung ist die im Vergleich zu anderen metabolischen Myopathien im Vordergrund stehende Schwäche der Zwerchfellmuskulatur, deren Schweregrad bis zur Beatmungspflichtigkeit reicht und prognosebestimmend ist. Diese Stellungnahme bezieht sich auf erwachsene LOPD-Patienten. In Abhängigkeit des Manifestationsalters erfolgt die Diagnosestellung eines LOPD häufig zeitverzögert. Gerade bei einer dominanten Zwerchfellschwäche können die Symptome einer nächtlichen Hypoventilation oft unspezifisch sein. Die Diagnosestellung erfolgt bei entsprechender Symptomkonstellation i.d.R. über eine Bestimmung der Enzymaktivität im Blut mit nachfolgender Bestätigung über eine molekulargenetische Diagnostik [1] [2]. Seit 2006 ist Alglucosidase Alfa (Myozyme®) zur Behandlung des M. Pompe (IOPD und LOPD) zugelassen. Es handelt sich dabei um eine Enzymersatztherapie (Abkürzung aus engl. Enzyme Replacement Therapy ERT), die im 14-tägigen Intervall intravenös verabreicht werden muss. Da die Substitution zu keiner dauerhaften Korrektur Enzymdefektes führt, muss die Therapie theoretisch lebenslang appliziert werden. Die Zulassung erfolgte auf Basis von randomisierten Studien bei IOPD (verglichen mit historischen Kontrollen [3, 4]) und positiven Berichten bei wenigen Patienten mit LOPD. Eine 2010 publizierte Studie (verglichen mit Placebo) konnte für gehfähige LOPD-Patienten eine Zunahme der Gehstrecke sowie der forcierten Vitalkapazität nach 78 Wochen unter ERT zeigen [5], der in der Extensionsstudie auch über 104 Wochen nachweisbar war [6]. Über weitere Beobachtungsstudien konnte der therapeutische Effekt auf die Lungenfunktion auch bei nicht-gehfähigen Patienten [7] und auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit LOPD gezeigt werden [8], sodass sich die ERT mit zunehmender Erfahrung zum therapeutischen Standard bei allen symptomatischen LOPD Patienten entwickelt hat. Indikationsstellung und Überwachung erfolgen üblicherweise über neuromuskuläre Zentren. In einem europäischen Konsensus der neuromuskulären Zentren wurden von Expertenseite entsprechende Start-/Abbruchkriterien einer ERT erarbeitet. Auf Grund infrastruktureller Bedingungen, einer Infusionsdauer von mehreren Stunden sowie der langfristigen Sicherheit wird eine zunehmende Anzahl an Patienten auch mittels einer Heiminfusionstherapie versorgt. Die Effektivität von Alglucosidase Alfa ist vor allem für die ersten Behandlungsjahre gezeigt, teilweise mit deutlich variablen Ansprechraten, mit einer zunächst anhaltenden Besserung der o.g. Parameter [9]. Die Beobachtung von LOPD-Patienten unter langfristiger ERT zeigen jedoch klar, dass es nicht zu einer dauerhaft anhaltenden motorischen Verbesserung kommt, sondern die Erkrankung im Verlauf oftmals wieder progredient ist [10, 11], sodass sich die Frage eines Therapieabbruchs ergibt, da eine therapeutische Alternative nicht zur Verfügung

<b>Kontaktdaten</b>  <i>Name alle beteiligten Fachgesellschaften:</i>  <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)</i>  Stand: 06.12.2021
Indikation gemäß Beratungsantrag  Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe (saure $\alpha$ -Glucosidase [GAA]-Mangel)
steht, denn eine andere medikamentöse Therapie ist bisher nicht zugelassen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer Steigerung der Effektivität oder anderer pharmakologischer Wirkansätze.  <b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Langzeitbehandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Pompe“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b>  In 2017 wurden in einem europäischen Konsensuspapier auf Basis der damaligen Evidenz und klinischen Erfahrungen mit der ERT mit Alglucosidase Alfa Kriterien für den Beginn und Beendigung der Therapie definiert [12]. Diese sehen u.a. vor, dass eine genetisch bestätigte LOPD vorliegen soll. Der Patient sollte symptomatisch sein, d. h. er sollte eine Skelettmuskelschwäche oder eine Beteiligung der Atemmuskulatur aufweisen, die anhand klinischer Beurteilungen festgestellt werden kann. Der Patient muss sich regelmäßig zur Behandlung (Alglucosidase Alfa-Infusion jede zweite Woche) und regelmäßigen Kontrollen (mindestens einmal pro Jahr) begeben, um das Ansprechen und die Verträglichkeit der ERT zu kontrollieren. Bei dem Patienten eine Restfunktion der Skelett- und Atemmuskulatur vorliegt, die als funktionell relevant und klinisch wichtig für den für den Patienten zu erhalten oder zu verbessern gilt. Als Abbruchkriterien einer ERT wurden u.a. folgende Gründe definiert: 1) Schweren infusions-assoziierten Reaktionen, die nicht angemessen behandelt werden können. 2) Hohe Antikörpertiter gegen Alglucosidase Alfa die zur Wirksamkeitsverminderung von Alglucosidase Alfa führen können. 3) Incompliance bzgl., des Therapiemanagements. 4) Fehlender Hinweis auf eine Verbesserung/Stabilisierung der Skelettmuskelfunktion und/oder die Atemfunktion in den ersten 2 Jahren nach Beginn der Behandlung anhand klinischer Beurteilungen, ggf. ergänzt durch technische Diagnostik. Ein Therapieabbruch sollte in Anbetracht der aktuell fehlenden medikamentösen Behandlungsalternative dabei stets kritisch abgewogen werden, insbesondere ist auch eine Verlangsamung der Progressionsrate als medikamentöser Effekt therapeutisch relevant. Diese Start/Stop-Kriterien fundieren im Wesentlichen auf einer klinischen Einschätzung. Für den Beginn oder Abbruch einer Therapie auf Basis von Messwerten, z.B. anhand klinischer Scores oder Atemfunktionsparametern gibt es keine Evidenz, diese Parameter sind aber sehr wohl geeignet, die klinische Einschätzung zu ergänzen, subklinische Verschlechterungen zu erfassen oder ein nicht eindeutiges Ansprechen/Verschlechterung ggf. näher zu objektivieren. Neben der medikamentösen Therapie, sind supportive Maßnahmen wie Physiotherapie und Hilfsmittelversorgung wichtige Therapiesäulen. Beim M. Pompe spielt insbesondere das Atmungsmanagement eine entscheidende Rolle mit regelmäßiger Überprüfung der Atemfunktion (z.B. polysomnographisch), ggf. Einleitung einer nicht-invasiven Beatmung [1].

## LITERATUR

1. Schuller, A., et al., [Diagnosis and therapy of late onset Pompe disease]. Nervenarzt, 2013. **84**(12): p. 1467-72.

2. Pompe Disease Diagnostic Working, G., et al., *Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting*. Mol Genet Metab, 2008. **93**(3): p. 275-81.
3. Kishnani, P.S., et al., *Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease*. Neurology, 2007. **68**(2): p. 99-109.
4. Nicolino, M., et al., *Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease*. Genet Med, 2009. **11**(3): p. 210-9.
5. van der Ploeg, A.T., et al., *A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease*. N Engl J Med, 2010. **362**(15): p. 1396-406.
6. van der Ploeg, A.T., et al., *Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa*. Mol Genet Metab, 2012. **107**(3): p. 456-61.
7. Orlikowski, D., et al., *Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease*. Neuromuscul Disord, 2011. **21**(7): p. 477-82.
8. Schoser, B., et al., *Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis*. J Neurol, 2017. **264**(4): p. 621-630.
9. Regnery, C., et al., *36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy*. J Inherit Metab Dis, 2012. **35**(5): p. 837-45.
10. Kuperus, E., et al., *Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: A 5-year prospective study*. Neurology, 2017. **89**(23): p. 2365-2373.
11. Gutschmidt, K., et al., *STIG study: real-world data of long-term outcomes of adults with Pompe disease under enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa*. J Neurol, 2021. **268**(7): p. 2482-2492.
12. van der Ploeg, A.T., et al., *European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience*. Eur J Neurol, 2017. **24**(6): p. 768-e31.